

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CYTOTEC 200 mcg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mcg misoprostol (μισοπροστόλη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Λευκά έως υπόλευκα δισκία σχήματος εξαγώνου που φέρουν διαχωριστική γραμμή και στις δύο πλευρές και την ένδειξη SEARLE 1461 στη μία πλευρά για από του στόματος χρήση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CYTOTEC ενδείκνυται για τη θεραπεία του έλκους στομάχου και δωδεκαδακτύλου. Θεραπεία και πρόληψη πεπτικών ελκών που προκαλούνται από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ενώ συνεχίζεται η θεραπεία με αυτά.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Έλκος δωδεκαδακτύλου, έλκος στομάχου και θεραπεία φαρμακευτικών πεπτικών ελκών που προκαλούνται από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη: 800 mcg την ημέρα σε δύο ή τέσσερις διηρημένες δόσεις μετά φαγητού επί τέσσερις έως οκτώ εβδομάδες. Η τελευταία δόση πρέπει να ληφθεί κατά την κατάκλιση.

Πρόληψη φαρμακευτικών πεπτικών ελκών από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη: 200mcg δύο ή τέσσερις φορές την ημέρα μετά φαγητού. Αν η δόση αυτή δεν είναι ανεκτή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση 100mcg τέσσερις φορές την ημέρα μετά φαγητού. Η τελευταία δόση να λαμβάνεται κατά την κατάκλιση. Η διάρκεια της θεραπείας θα καθορίζεται ανάλογα με την περίπτωση.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Γενικά δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αλλά μείωση της δοσολογίας μπορεί να χρειασθεί στην περίπτωση που η δόση των 200 mcg δεν είναι ανεκτή.

Χρήση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Το CYTOTEC μεταβολίζεται μέσω των οξειδωτικών συστημάτων των λιπαρών οξέων (β-οξείδωση), που υπάρχουν σε όργανα όλου του σώματος. Επομένως ο μεταβολισμός του και τα επίπεδα στο πλάσμα δεν αναμένεται να επηρεάζονται σημαντικά σε ασθενείς με εξασθενημένη ηπατική λειτουργία.

Χρήση σε παιδιά

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μισοπροστόλης σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχει αποδειχθεί.

Για την ελάττωση στο ελάχιστο του κινδύνου διάρροιας, τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με το φαγητό και να μη χρησιμοποιούνται αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο.

4.3 Αντενδείξεις

Το CYTOTEC δεν πρέπει να χορηγείται σε άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στη μισοπροστόλη ή σε άλλες προσταγλανδίνες.

Η χρήση του CYTOTEC αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες και σε γυναίκες που προγραμματίζουν να μείνουν έγκυες γιατί προκαλεί συσπάσεις της μήτρας που μπορεί να προκαλέσουν ενδεχόμενη αποβολή. Η χρήση κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συσχετιστεί με συγγενείς ανωμαλίες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιμορραγία από το γαστρεντερικό, έλκος και διάρρηξη έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς σε θεραπεία με ΜΣΑΦ που ελάμβαναν CYTOTEC. Γιατροί και ασθενείς πρέπει να είναι προσεκτικοί για εμφάνιση έλκους ακόμα και απουσία συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό.

Έλεγχος των συμπτωμάτων από τη χρήση του CYTOTEC δεν αποκλείει την ύπαρξη κακοήθειας στο γαστρεντερικό.

Ασθενείς με προδιάθεση για διάρροια, όπως ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου καθώς και ασθενείς στους οποίους η αφυδάτωση θα ήταν επικίνδυνη, πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με CYTOTEC πριν αποκλεισθεί η περίπτωση εγκυμοσύνης ενώ θα πρέπει να τονιστεί επαρκώς η σημασία της αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε υποψία εγκυμοσύνης η λήψη του προϊόντος πρέπει να διακόπτεται (βλ. 4.3 Αντενδείξεις και 4.6 Κύηση και γαλουχία).

Τα δισκία CYTOTEC περιέχουν ως έκδοχο castor oil hydrogenated, το οποίο μπορεί να προκαλέσει στομαχική διαταραχή και διάρροια.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το CYTOTEC μεταβολίζεται με τα οξειδωτικά συστήματα των λιπαρών οξέων (β-οξείδωση), που υπάρχουν σε άλλα όργανα κι όχι στο συκώτι και τους νεφρούς. Έτσι δεν αναμένεται να παρεμποδίζει το μεταβολισμό άλλων φαρμάκων σε ασθενείς είτε με φυσιολογική είτε με εξασθενημένη ηπατική λειτουργία. Το CYTOTEC σε ζώα δεν έδειξε να έχει επίδραση στα ηπατικά ενζυματικά συστήματα της οξειδάσης μεικτής λειτουργίας (P450).

Σε κλινικές δοκιμασίες με πάνω από 2000 ασθενείς δεν αποδόθηκαν στο CYTOTEC αλληλεπιδράσεις με φάρμακα.

Μελέτες αλληλεπίδρασης του CYTOTEC με αρκετά ΜΣΑΦ έδειξαν ότι η μισοπροστόλη δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ιβουπροφαίνης, δικλοφαινάκης, πιροξικάμης, ασπιρίνης, ναπροξένης ή ινδομεθακίνης. Η μισοπροστόλη δεν παρεμβαίνει στα ευεργετικά αποτελέσματα των ΜΣΑΦ στα σημεία και συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και οστεοαρθρίτιδας.

Σε κλινικές δοκιμασίες δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις αλληλεπιδράσεων μεταξύ του CYTOTEC και φαρμάκων του καρδιαγγειακού, του γαστρεντερικού, του πνευμονικού ή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το CYTOTEC αντενδείκνυται σε εγκύους γυναίκες γιατί προκαλεί συσπάσεις της μήτρας με ενδεχόμενα αποτελέσματα την αποβολή, τον πρόωρο τοκετό και τον εμβρυικό θάνατο. Η χρήση της

μισοπροστόλης έχει συσχετισθεί με γενετικές ανωμαλίες (βλ. 4.3 Αντενδείξεις 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες)

Μολονότι δεν είναι γνωστό εάν το CYTOTEC απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, ωστόσο, δεν πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες, γιατί η πιθανή έκκριση του misoprostol acid μπορεί να προκαλέσει διάρροια στα θηλάζοντα βρέφη. Η απόφαση για τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή του φαρμάκου πρέπει να ληφθεί λαμβάνοντας υπόψη το αναμενόμενο όφελος του φαρμάκου για τη μητέρα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το CYTOTEC δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν κυρίως το γαστρεντερικό σύστημα. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίστηκαν σε ποσοστό >1% ήταν παρόμοιο τόσο σε βραχυχρόνιες (διάρκεια 4-12 εβδομάδες) όσο και σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες (διάρκεια μέχρι ένα έτος).

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες σε ποσοστό >1% ήταν η διάρροια, το κοιλιακό άλγος, η ναυτία, ο μετεωρισμός, η δυσπεψία, η κεφαλαλγία, ο έμετος, η δυσκοιλιότητα.

Η διάρροια και το κοιλιακό άλγος είναι δόσο-εξαρτώμενες, εμφανίζονται συνήθως στην αρχή της θεραπείας και υποχωρούν στη συνέχεια μόνες τους. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής διάρροιας που οδηγεί σε σοβαρή αφυδάτωση. Η πιθανότητα εμφάνισής διάρροιας μπορεί να ελαχιστοποιηθεί, όταν το CYTOTEC λαμβάνεται με το φαγητό σε δόσεις που δεν υπερβαίνουν τα 200 mg και δεν χρησιμοποιούνται αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Γυναίκες που έλαβαν μισοπροστόλη σε κλινικές μελέτες ανέφεραν τις ακόλουθες γυναικολογικές διαταραχές: κράμπες της μήτρας, μηνορραγία, διαταραχές της εμμηνορρυσίας, δυσμηνόρροια, αιμορραγία στη διάρκεια του κύκλου και κολπική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της μετεμηνόπαυσιακής αιμορραγίας. Το ποσοστό εμφάνισης των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν < 1%.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Ζάλη (ποσοστό εμφάνισης >1%).

Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας της μισοπροστόλης σε ασθενείς άνω των 65 ετών σε σύγκριση με νεότερους.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά:

Οι παρακάτω ανεπιθυμητές ενέργειες έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση της μισοπροστόλης σε έγκυες γυναίκες: μη φυσιολογικές συσπάσεις της μήτρας, μηνορραγία, ρήξη / διάτρηση μήτρας, παραμονή υπολειμμάτων του πλακούντα, εμβολή αμνιακού υγρού, ημιτελής αποβολή και πρόωρος τοκετός (βλ. 4.6 Κύηση και γαλουχία)

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει προσδιοριστεί η τοξική δόση του CYTOTEC (μισοπροστόλη) σε ανθρώπους. Τα κλινικά σημεία που μπορεί να δείχνουν υπερβολική δόση είναι: καταστολή, τρόμος, σπασμοί, δύσπνοια, κοιλιακός πόνος, διάρροια, πυρετός, αίσθημα παλμών, υπόταση ή βραδυκαρδία. Επειδή η μισοπροστόλη μεταβολίζεται σαν λιπαρό οξύ, η αιμοκάθαρση δεν είναι κατάλληλη αγωγή σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Η αγωγή πρέπει να είναι συμπτωματική και ενισχυτική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: A02BB01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιόξινα φάρμακα – Φάρμακα για την θεραπεία του πεπτικού έλκους και της παλινδρομικής νόσου - Προσταγλανδίνες .

Η μισοπροστόλη είναι ένα συνθετικό ανάλογο της προσταγλανδίνης E₁, που ασκεί επουλωτική του πεπτικού έλκους, αντιεκκριτική του γαστρικού οξέος και κυτταροπροστατευτική του γαστρεντερικού βλεννογόνου δράση. Η αντιεκκριτική δράση ασκείται με άμεση δράση σε ειδικούς υποδοχείς των προσταγλανδινών στην επιφάνεια των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου.

Δράση στην έκκριση γαστρικού οξέος

Σε υγιή άτομα η μισοπροστόλη αναστέλλει κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας την έκκριση του βασικού γαστρικού οξέος, καθώς και εκείνη που διεγέρθηκε από ισταμίνη, πενταγαστρίνη, τροφές, τετραγαστρίνη, βεταζόλη και καφέ.

Η αντιεκκριτική δράση εκδηλώνεται 30 λεπτά μετά τη χορήγηση και διαρκεί τουλάχιστον 3 ώρες.

Δράση στην έκκριση πεψίνης και στον όγκο του γαστρικού υγρού

Η μισοπροστόλη ελαττώνει την έκκριση της πεψίνης και του γαστρικού οξέος καθώς και τον όγκο του γαστρικού υγρού κάτω από φυσιολογικές καθώς και από συνθήκες διέγερσης.

Η αναστολή της γαστρικής έκκρισης με τη μισοπροστόλη πραγματοποιείται σε συνδυασμό τοπικών και συστηματικών ενεργειών. Σε σκύλους με εννευρωμένους θυλάκους Pανλον η αναστολή της έκκρισης πραγματοποιείται σε χαμηλότερη δοσολογία με ενδοθυλακική ένεση παρά με ενδοφλέβια ή ενδογαστρική χορήγηση, γεγονός που υποδηλώνει ότι προεξάρχει ίσως η τοπική ενέργεια. Μελέτες in vitro δείχνουν ότι η γαστρική αναστολή γίνεται μάλλον με άμεση επίδραση στα τοιχωματικά κύτταρα παρά με έμμεσους μηχανισμούς. Σε μελέτες με ζώα και σε κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε μικρή ή καμιά επίδραση στα επίπεδα γαστρίνης στον ορό.

Κυτταροπροστασία του βλεννογόνου

Σε ζώα και στον άνθρωπο το CYTOTEC διεγείρει την έκκριση διττανθρακικών (όξινων ανθρακικών) και βλέννης. Σε αρουραίους διατηρείται η ροή αίματος στον βλεννογόνο, ενώ σε σκύλους αυξάνει. Αυτές οι κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες του CYTOTEC μπορεί να ισχυροποιήσουν την ακεραιότητα του φράγματος του γαστρικού βλεννογόνου έναντι βλαπτικών παραγόντων.

Το CYTOTEC σε δόση 25μg και 50 μg σε ανθρώπους είχε κυτταροπροστατευτική επίδραση στον βλεννογόνο, που εκδηλώθηκε με μείωση των απωλειών αίματος στο στομάχι και στα κόπρανα μετά από φόρτιση με ασπιρίνη. Είναι γνωστό ότι οι δόσεις αυτές ασκούν μικρή αντιεκκριτική επίδραση στο στομάχι. Μια δόση 200μg αποδείχθηκε ενδοσκοπικά πολύ σημαντική προστασία έναντι ασπιρίνης και tolmetin.

Το CYTOTEC 200 μg σε σύγκριση προς εικονικά δισκία πρόσφερε σε υγιείς ανθρώπους 80% μεγαλύτερη προστασία έναντι γαστρίτιδας από αιθανόλη, διαφορά στατιστικά σημαντική. Το CYTOTEC παρέχει προστασία στατιστικά σημαντικά καλύτερη από την cimetidine 300 mg. Η τελευταία είναι 20% πιο προστατευτική από τα εικονικά δισκία

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η μισοπροστόλη μεταβολίζεται γρήγορα και σε μεγάλο βαθμό σε ελεύθερο οξύ, που είναι ο κύριος φαρμακολογικά δραστήσιος μεταβολίτης στο αίμα.

Σε υγιείς εθελοντές, η μισοπροστόλη απορροφάται γρήγορα μετά τη χορήγηση από το στόμα.

Μετά τη χορήγηση μιας δόσης εφάπαξ, ο χρόνος (t_{max}) για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης του misoprostol acid στο πλάσμα είναι 12±3 λεπτά και στη συνέχεια αποβάλλεται γρήγορα με

χρόνο ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) 20-40 λεπτά περίπου.

Ο μέσος όρος των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα (C_{max}) μετά από εφάπαξ δόσεις βρίσκεται σε γραμμική σχέση προς τη δόση για δόσεις από 200 έως 400mcg.

Δεν παρατηρήθηκε άθροιση misoprostol acid σε μελέτες με πολλαπλές δόσεις. Η σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα επιτεύχθηκε σε 2 ημέρες.

Μετά από χορήγηση από το στόμα ραδιοεπισημασμένης μισοπροστόλης, το 73% περίπου της χορηγηθείσας ραδιενέργειας αποβάλλεται κυρίως στα ούρα με τη μορφή ανενεργών πολικών μεταβολιτών.

Μελέτες φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ελαφρές έως μέτριες νεφρικές διαταραχές έδειξαν αύξηση των $t_{1/2}$, C_{max} και AUC σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Δεν βρέθηκε σαφής σχέση ανάμεσα στο βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας και την AUC.

Το misoprostol acid συνδέεται με πρωτεΐνες του ορού σε ποσοστό <90% και δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση στα όρια των θεραπευτικών δόσεων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων σε σκυλιά, αρουραίους και ποντίκια και δόσεις πολλαπλάσιες της θεραπευτικής δόσης στον άνθρωπο τα τοξικολογικά ευρήματα ήταν σύμφωνα με τα γνωστά φαρμακολογικά αποτελέσματα των προσταγλαδινών του τύπου E με κυριότερα συμπτώματα την διάρροια, τον έμετο, την μυδρίαση, τον τρόμο και την υπερπυρεξία. Παρατηρήθηκε επίσης υπερπλασία του γαστρικού βλεννογόνου στα ποντίκια, τους αρουραίους και στα σκυλιά. Στους αρουραίους και τα σκυλιά η υπερπλασία ήταν αναστρέψιμη με τη διακοπή της μισοπροστόλης μετά από χορήγηση ενός έτους.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, τερατογόνου δράσης και τοξικότητας στο νεογνό κατά την περιγεννητική και μεταγεννητική περίοδο σε αρουραίους και κουνέλια δεν υπήρξαν σημαντικά ευρήματα. Σε δόσεις πάνω από 100 φορές της θεραπευτικής δόσης στον άνθρωπο παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού εμφυτεύσεων και καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου.

Ως συμπέρασμα η μισοπροστόλη δεν βρέθηκε να επηρεάζει σημαντικά την αναπαραγωγική ικανότητα, δεν έχει τερατογόνο ή εμβρυοτοξική δράση και δεν επηρεάζει τα νεογνά των αρουραίων στην περιγεννητική και μεταγεννητική περίοδο.

Η μεταλλαξιγόνο δράση της μισοπροστόλης εξετάστηκε σε 6 in vitro και μία in vivo δοκιμασία, το αποτέλεσμα δε ήταν σε όλες αρνητικό.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης σε μελέτες με αρουραίους ή ποντικούς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Hypromellose, Cellulose microcrystalline, Sodium starch glycollate, Castor oil hydrogenated.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 3 blisters αλουμινίου των 14 δισκίων το καθένα.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Hellas A.E.
Μεσογείων 243- 154 51 Ν. ΨΥΧΙΚΟ
Τηλ: 210 6785 800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

37991/9-11-99

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

09-11-1999 / 19-05-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12-12-2008